

Нефро-ретиальный синдром

Д.С. Атарщиков, Д.В. Липатов, М.В. Шестакова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Введение

Впервые о нефро-ретиальном синдроме как взаимосвязанном микрососудистом осложнении сахарного диабета (СД) указали Эли Фридман и Францис Эсперанс в 1979 г. В свои исследования по изучению диабетической ретинопатии и диабетической нефропатии они включили специалистов – эпидемиологов, патологоанатомов, патофизиологов и офтальмологов. В результате совместных исследований и наблюдений нефро-ретиальный синдром был определен как сочетанное заболевание почек и глаз, развивающееся вследствие микрососудистых изменений в артериолах и капиллярах сетчатки и клубочках почки. Данные 25-летних наблюдений показали эффективность панретиальной и фокальной лазеркоагуляции в предотвращении потери зрения при развитии пролиферативной диабетической ретинопатии и макулярного отека, а также эффективность тщательного контроля уровня гликемии и артериального давления в уменьшении прогрессирования диабетической ретинопатии, диабетической нефропатии и других сосудистых осложнений, связанных с СД. Несмотря на все успехи, диабетическая ретинопатия и диабетическая нефропатия остаются основными факторами, ведущими к потере зрения и развитию почечной недостаточности, а также к ухудшению качества жизни у лиц трудоспособного возраста.

Наряду с контролем уровня гликемии и артериального давления, профилактика ретинопатии и нефропатии требует их ранней диагностики и новых подходов к лечению. В данной статье освещена взаимосвязь между диабетической ретинопатией (ДР) и диабетической нефропатией (ДН).

Этиология и патогенез диабетической ретинопатии

Диабетическая ретинопатия – специфичное позднее сосудистое осложнение сахарного диабета, – является основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах. Она составляет 70–80% от всей инвалидности по зрению, обусловленной сахарным диабетом.

Диабетическая ретинопатия представляет собой микроангиопатию с поражением прекапиллярных артериол, капилляров и посткапиллярных венул, хотя могут вовлекаться и более крупные сосуды. Изменения сосудов характеризуются, с одной стороны, микрососудистыми окклюзиями и, с другой стороны – увеличением проницаемости сосудистой стенки с выходом жидкости в окружающие ткани.

Диабетические изменения на глазном дне проявляются сначала микроаневризмами, расположенными интратретиально; они выявляются при офтальмоскопии и относятся к первым клиническим проявлениям диабетической ретинопатии. Они обнаруживаются в 20–30% случаев впервые выявленного СД 2, но наличие их у больных СД 1 с длительностью заболевания менее 3–5 лет не характерно. Микроаневризмы представляют собой выпячивание истонченной стенки ретиальных капилляров и выглядят как округлые красные точки, появляющиеся, как правило, темпоральнее от центральной зоны сетчатки (фовеа), диаметр их составляет от 20 мкм до 200 мкм. Офтальмоскопическая картина глазного дна, ограничивающаяся только микроаневризмами, классифицируется как непролиферативная диабетическая ретинопатия (НПДР) с минимальными проявлениями.

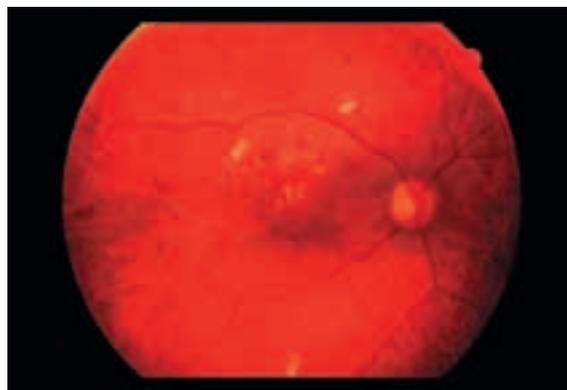


Рис. 1. Непролиферативная диабетическая ретинопатия

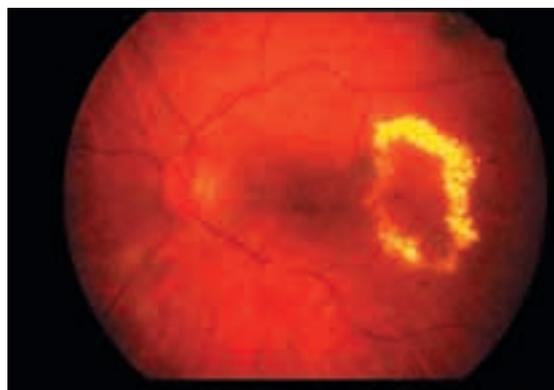


Рис. 2. Проллиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР)

Микроаневризмы характеризуются повышенной проницаемостью для липопротеинов и эритроцитов, и наличие их не опасно для зрения. Однако в процессе прогрессирования ретинопатии могут развиваться интратретиальные гемorragии из ретиальных капилляров или микроаневризм (рис. 1).

Появление твердых экссудатов наблюдается при истечении липопротеиновых фракций из капилляров сетчатки и микроаневризм. Твердые экссудаты выглядят как желтоватые отложения с четкими границами, чаще расположенные в центральных отделах сетчатки как единично, так и в виде конгломератов, нередко имеющих кольцевидную форму. Изменения на глазном дне при наличии микроаневризм, геморагий и твердых экссудатов классифицируются как непролиферативная диабетическая ретинопатия с выраженными проявлениями. При условии отсутствия таких изменений в фовеолярной области зрительные функции, как правило, не страдают. Нередко процессы экссудации сопровождаются ишемией, приводящей к закупориванию артериол и капилляров. Микроинфаркты ганглиозного слоя сетчатки имеют вид ватообразных очагов и называются мягкими экссудатами. Другими проявлениями фокальной ишемии сетчатки являются расширенные капилляры, интратретиальные микрососудистые аномалии, крупные темные геморагии, дупликация и четкообразность вен. Вышеуказанные изменения сетчатки способны провоцировать рост новообразованных сосудов и характерны для препролиферативной стадии ретинопатии (ППР).

Таблица 1

Распространенность и тяжесть ретинопатии, клинически значимого макулярного отека и микроальбуминурии по данным Висконсинского исследования							
Наличие микроальбуминурии	Количество пациентов	Не выявлена (%)	Начальная НПДР (%)	Препролиферативная ДР (ППДР) (%)	ПДР (%)	Количество пациентов	Клинически значимый макулярный отек (%)
СД 1							
Нет	421	20,0	54,6	13,1	12,4	414	2,7
Есть	167	7,8	40,1	24,0	28,1	164	6,1
– коэффициент достоверности				<0,0001		<0,05	
СД 2							
Нет	459	42,0	42,7	8,1	7,2	441	3,0
Есть	204	25,0	50,5	12,8	11,8	195	5,1
– коэффициент достоверности				<0,0001		<0,17	

Начало пролиферативной фазы диабетической ретинопатии (ПДР) характеризуется появлением новообразованных сосудов и фиброзной ткани вблизи ретинальных венул или около диска зрительного нерва. Новообразованные сосуды могут приводить к кровоизлияниям в стекловидное тело и часто сопровождаются фиброзом. Если в процесс вовлечена зона фовеа, фиброваскулярные тракции могут служить причиной тракционной отслойки сетчатки, что приводит к резкому снижению зрения (рис. 2).

Макулярный отек

Макула (желтое пятно) – самая важная анатомическая область сетчатки, располагающаяся в центре глазного дна и связанная с функцией центрального зрения (наиболее ясного видения).

Повышенная проницаемость ретинальных капилляров и микроаневризм приводит к скоплению экстрацеллюлярной жидкости и утолщению сетчатки. Нередко это сопровождается проявлением твердых экссудатов, располагающихся в виде кольцевидных отложений, отдельными глыбками или большими конгломератами. Накопление жидкости обычно происходит постепенно, возможно ее самопроизвольное рассасывание. В случае, если макулярный отек затрагивает область фовеа, наблюдается снижение зрения. Принято считать, что макулярный отек является следствием как просачивания жидкости в сетчатку, так и пониженного оттока ее через пигментный эпителий сетчатки.

Гипергликемия является основным патогенетическим фактором развития диабетической ретинопатии. Клинически значимое снижение уровня гликемии влечет за собой снижение частоты возникновения микрососудистых осложнений диабета.

В патогенезе микроангиопатий огромное значение придается гликозилированию белков, которое приводит к каскаду изменений в стенке сосудов. Обсуждается влияние различных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин – 1, 4, 8 и др.), сосудистых факторов роста (VEGF, TGF и др.), запускающих процесс клеточной пролиферации, и эндотелина – вазоконстриктора, приводящего к локальному тромбообразованию. Повышение факторов тромбообразования является причиной нарушения микроциркуляции.

Эпидемиология

Эпидемиология диабетической ретинопатии хорошо изучена в Висконсинском эпидемиологическом исследовании по изучению диабетической ретинопатии (WESDR – Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy). В него были включены 1370 больных диабетом в возрасте 30 лет и старше. Оценивались распространенность и тяжесть диабетической ретинопатии и факторы риска. Распространенность диабетической ретинопатии варьировала от 28,8% у больных с диабетом менее 5 лет до 77,8% у больных с длительностью заболева-

ния от 15 лет и более. Частота пролиферативной ретинопатии колебалась от 2% у больных диабетом менее 5 лет до 15,5% при длительности диабета более 15 лет. Используя регрессивную модель Cox, было доказано, что тяжесть диабетической ретинопатии зависела от длительности диабета, возраста при постановке диагноза, уровня гликированного гемоглобина, повышенного артериального давления, лечения инсулином, наличия протеинурии, а также небольшой массы тела.

Взаимосвязь диабетической ретинопатии и нефропатии

Висконсинское исследование показало, что вне зависимости от возраста при наличии микроальбуминурии признаки диабетической ретинопатии определялись чаще. Связь микроальбуминурии и клинически значимого макулярного отека чаще выявлялась у более молодых больных (табл. 1). Вне зависимости от длительности СД, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и артериального давления, признаки диабетической ретинопатии определялись в большем проценте случаев у больных с микроальбуминурией (МАУ). При статистическом анализе связь МАУ и признаков диабетической ретинопатии была достоверна лишь у больных молодого возраста. Взаимосвязь МАУ и клинически значимого макулярного отека во всех возрастных группах была статистически недостоверна.

В датском исследовании, куда были включены больные СД 1 на стадии МАУ, ежегодно в 10–15% случаев выявлялась пролиферативная диабетическая ретинопатия, в то время как у лиц без признаков нефропатии – лишь в 1%. В другом клиническом исследовании наблюдались 82 пациента с СД 1. Из них больные с массивной протеинурией в 62% случаев имели макулярный отек или пролиферативную диабетическую ретинопатию в сравнении с 7% тех, у кого была микроальбуминурия. В исследовании эпидемиологии осложнений СД (EDC – Epidemiology of Diabetes Complication) высокая экскреция альбумина у пациентов с СД 1 была связана с пролиферативной диабетической ретинопатией.

В Висконсинском исследовании у пациентов с микроальбуминурией за 6-летний срок наблюдения выявлялись случаи развития пролиферативной диабетической ретинопатии, но не клинически значимого макулярного отека. Необходимо отметить, что микроальбуминурия без признаков диабетической ретинопатии у лиц с СД 2 может быть следствием недиабетического поражения почек.

Массивная протеинурия и диабетическая ретинопатия

В Висконсинском эпидемиологическом исследовании по изучению диабетической ретинопатии (WESDR) отмечено, что пациенты с СД как 1, так и 2 со следовой или массивной протеинурией имели признаки ретинопатии разной степени тяжести и клинически значимого макулярного отека чаще, чем пациенты без протеинурии (табл. 2).

Таблица 2

Распространенность и тяжесть ретинопатии, клинически значимого макулярного отека и нефропатии по данным Висконсинского исследования							
Наличие и выраженность протеинурии	Группы риска	Не выявлена (%)	Начальная НПДР (%)	Препролиферативная (ППДР) (%)	ПДР (%)	Группа риска	Клинически значимый макулярный отек (%)
СД 1							
Не определяется	652	35,9	43,7	10,3	10,1	639	3,8
Следовая	93	20,4	49,5	14,0	16,1	91	2,2
Массивная	183	8,7	24,6	10,9	55,7	168	14,3
Пациенты на гемодиализе или после трансплантации	27	0	0	0	100,0	18	11,1
– коэффициент достоверности				<0,0001		<0,0001	
СД 2							
Не определяется	953	47,6	37,2	8,9	6,3	919	6,1
Следовая	145	40,0	42,1	9,0	9,0	136	8,1
Массивная	192	25,0	37,0	19,3	18,8	178	14,0
Пациенты на гемодиализе или после трансплантации	3	0	33,3	33,3	33,3	2	50,0
– коэффициент достоверности				<0,0001		<0,0001	

Датское исследование, включавшее 982 пациента с СД 1 подтвердило данные Висконсинского исследования. Распространенность пролиферативной диабетической ретинопатии и потери зрения возрастала с увеличением уровня белка в моче: при его отсутствии только 12 больных (1,4%) имели пролиферативную диабетическую ретинопатию, при МАУ – 28 (5,6%), а при массивной протеинурии уже 58 (10,6%). Результаты 5-летних наблюдений подтвердили данную тенденцию: при массивной протеинурии у 74% больных выявляли пролиферативную диабетическую ретинопатию. При отсутствии протеинурии данная стадия ретинопатии наблюдалась в 14% случаев.

Достоверных эпидемиологических данных, подтверждающих, что снижение микроальбуминурии и предупреждение диабетической нефропатии с массивной протеинурией приводит к снижению проявлений ретинопатии, нет.

Общие факторы риска диабетической нефро- и ретинопатии

Основными факторами риска развития диабетической ретинопатии являются: гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия. Они также ассоциируются с развитием нефропатии. К дополнительным факторам риска относятся высокий титр маркеров воспаления, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, гиперкоагуляция. Ни основные, ни дополнительные факторы риска не объясняют, почему у кого-то не развивается ретинопатия, у кого-то не выявляется нефропатия, а кто-то вообще не имеет этих осложнений. В таких случаях предполагается наличие генетических факторов.

Диабетическая ретинопатия как маркер диабетической нефропатии

Фотографирование глазного дна с семи полей позволяет описать стадию диабетической ретинопатии, выявить микроаневризмы, твердые и мягкие экссудаты, интратетинальные микрососудистые аномалии, дупликацию и четкообразность вен. Тяжесть диабетической нефропатии обычно характеризуется функциональными изменениями, такими как повышение экскреции альбумина, снижение клиренса креатинина.

Признаки диабетической ретинопатии выявляются чаще, чем признаки диабетической нефропатии (рис. 3 и 4).

То есть у пациентов с длительностью СД 1 типа около 27 лет в более чем 90% случаев выявляется ретинопатия, из них

более чем в 50% случаев отмечается ее пролиферативная стадия, приблизительно у 10% определяют клинически значимый макулярный отек. При данной длительности СД в 30% случаев имеется массивная протеинурия, а 5% пациентов требуется гемодиализ и трансплантация почки.

В клиническом исследовании 86 больным СД 1 была произведена пересадка поджелудочной железы. У всех имелись признаки диабетической ретинопатии, в 70% случаев наблюдалась ее пролиферативная стадия, а в 73% отмечалась нефропатия как на стадии микроальбуминурии, так и с выраженной протеинурией, но без почечной недостаточности. Пропролиферативная диабетическая ретинопатия ассоциировалась с тяжелой диабетической нефропатией, которая характеризовалась увеличенным фракционным объемом и морфологическими изменениями клубочков, выявленными при биопсии. Однако у нескольких пациентов без нефропатии или с минимальной микроальбуминурией имелось несоответствие между тяжестью изменений сетчатки и морфологической картиной, полученной при биопсии почек.

Всего в нескольких эпидемиологических исследованиях оценивается взаимосвязь между диабетической ретинопатией и диабетической нефропатией на ранней стадии СД. В многоцентровом исследовании системы ренин-ангиотензин (RASS – Renin-Angiotensin System Study) у 285 пациентов с СД 1 и нормоальбуминурией определяли корреляцию между тяжестью диабетической ретинопатии и морфологическими изменениями в почках. В исследование включались пациенты в возрасте 16 лет и старше с длительностью диабета от 2 до 20 лет с исходно сохраненной функцией почек. Ретинопатию оценивали при помощи 30° стереоскопической фундус-фотографии в стандартном семипольном исследовании. В начале исследования оценивались параметры функции почек и морфологические изменения в клубочках при помощи электронной морфометрической микроскопии биоптата. В 36% случаев ретинопатия не выявлялась, у 53% больных диагностировалась непролиферативная диабетическая ретинопатия, у 9% – препролиферативная, а в 2% случаев – пролиферативная. Ретинопатия не была связана с уровнем экскреции альбумина, артериальным давлением, клиренсом креатинина или изменением клубочковой фильтрации. Все морфологические изменения в почках соответствовали тяжести ретинопатии. Четкая взаимосвязь между изменениями на сетчатке и морфологиче-

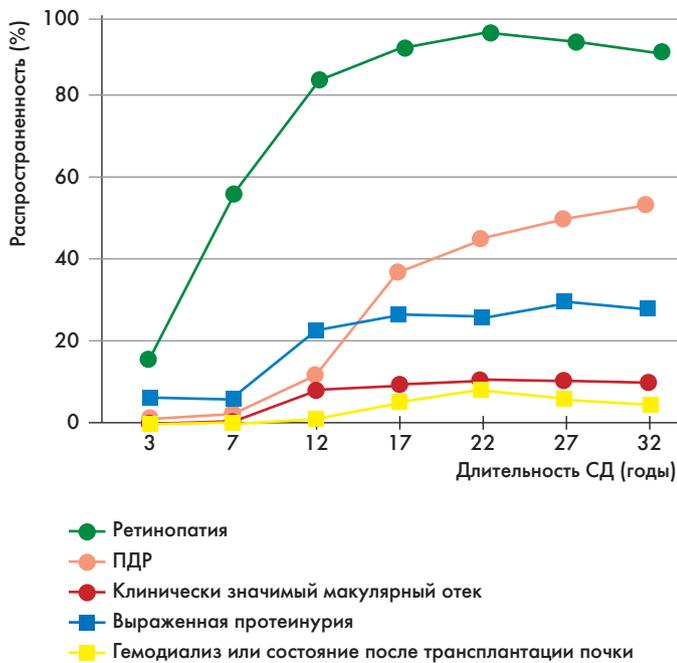


Рис. 3. Распространенность ретинопатии и нефропатии в зависимости от длительности СД 1 по данным Висконсинского исследования

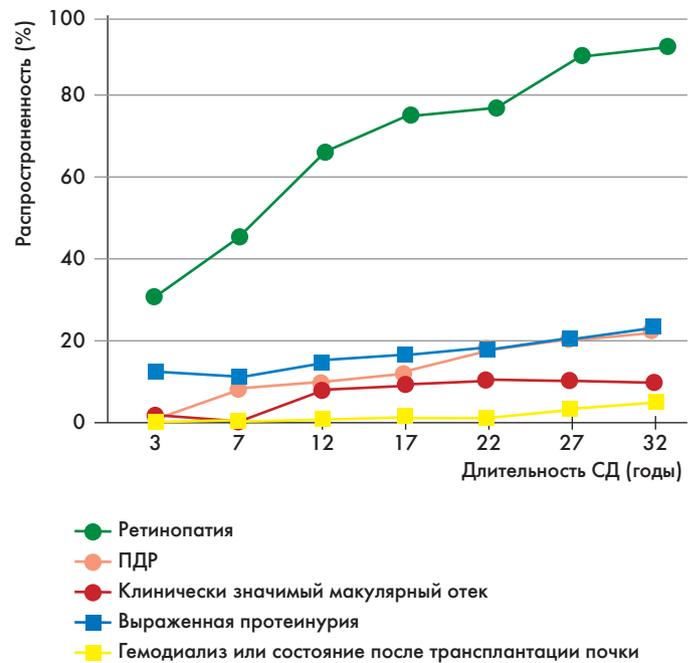


Рис. 4. Распространенность ретинопатии и нефропатии в зависимости от длительности СД 2 по данным Висконсинского исследования

скими изменениями в почках может использоваться в определении риска почечных изменений у пациентов с СД 1. Пациенты с длительным анамнезом СД 1, несмотря на отсутствие белка в моче, находятся в зоне риска прогрессирования микроальбуминурии. Результаты исследования доказывают, что по изменениям на сетчатке можно определять переход нормоальбуминурии в микроальбуминурию. Окончательные выводы можно будет сделать после выполнения биопсии почек и фотографиярования глазного дна в конце исследования.

Диабетическая ретинопатия не является столь очевидным маркером диабетической нефропатии у больных СД 2 вследствие наличия другой патологии почек, не связанной с СД. В одном из исследований у 19 из 20 больных СД 1 имелись изменения клубочков, выявленные при биопсии, а 22 из 46 больных СД 2 был поставлен другой диагноз.

Заключение

Результаты исследования контроля СД 1 и его осложнений (DCCT – Diabetic Control and Complication Trial) и проспектив-

ного исследования СД 2 в Великобритании (UKPDS – UK Prospective Diabetes Study) показывают, что в случае усиленного контроля гликемии и артериального давления наблюдается снижение прогрессирования как диабетической ретинопатии, так и диабетической нефропатии. Описаны новые данные о патогенезе диабетической ретинопатии и диабетической нефропатии и их связи с факторами воспаления, оксидативным стрессом, нарушением коагуляции. Диабетическую ретинопатию и диабетическую нефропатию объединяют общие механизмы развития и общие факторы риска. Однако при длительном течении СД у большинства больных наблюдаются признаки диабетической ретинопатии, в то время как нефропатия развивается только в 2/3 случаев. Эти данные свидетельствуют о том, что общие факторы риска, такие как гипергликемия, артериальная гипертензия и другие, приводят к повреждению систем в разной степени, что говорит о генетических вариациях. Выявление генетической детерминированности, связанной с микрососудистыми осложнениями, возможно, приведет к разработке новых превентивных видов лечения у лиц с ранними, доклиническими проявлениями заболевания.

Литература

- Friedman E.A. LEsperance F.A. Jr. Diabetic renal-retinal syndrome. Grune & Stratton. New York, 1980
- Friedman E.A. LEsperance F.A. Jr. Diabetic renal-retinal syndrome. Prevention and management. Grune & Stratton. New York, 1982
- Friedman E.A. LEsperance F.A. Jr. Diabetic renal-retinal syndrome. Pathogenesis and management update 2002. Kluwer Academic Publisher. Boston, 2002.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1 Arch Ophthalmol 1985; 103; 1796–806.
- Kempner J.N., O Colmain B.J., Leske M.C., et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. Arch Ophthalmol 2004; 122: 552–563.
- Klein R, Klein B.E. Moss SE, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic Retinopathy. X. Four year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years or more. Arch Ophthalmol 1989; 107: 237–243.
- Klein R, Klein B.E. Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic Retinopathy. XIV. Ten year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1994; 112: 1217–1228.

8. Klein R, Klein B.E, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic Retinopathy. XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type I diabetes. *Ophthalmology* 1998; 105: 1801–1815.
9. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1258–1264.
10. Haffner SM, Fong D, Stern MP, et al. Diabetic retinopathy in Mexican Americans and non-Hispanic whites. *Diabetes*. 1988; 37: 878–884.
11. West SK, Munoz B, Klein R, et al. Risk factors for Type II diabetes and diabetic retinopathy in a Mexican-American population. Proyecto VER. *Am J Ophthalm* 2002; 134: 390–398.
12. Demine A, Cross D, Millward A, Polymorphism of the aldosereductase gene and susceptibility to retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Invest Ophthalm Vis Sci* 2000; 41: 4064–4068.
13. Yang B, Cross DF, Ollerenshaw M, Millward BA, Demaine AG, Polymorphism of the vascular endothelial growth factor and susceptibility to diabetic microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 2003; 17: 1–6.
14. Teusher A, Schell H, Wilson PW, Incidence of diabetic retinopathy and relationship to baseline plasma glucose and blood pressure. *Diabetes Care*. 1988; 11; 246–251.
15. Kostaba JN, Klein R, Dorman JS, et al. The Epidemiology of Diabetes Complications Study, Correlates of diabetic background and proliferative retinopathy. *Am J Epidemiol* 1991; 13; 381–391.
16. The Diabetes Control and Complications Trial/Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381–389.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. (UKPDS- 34) *Lancet* 1998; 352: 854–865.
18. Engerman RL, Kern TS. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes*. 1987; 36: 808–812.
19. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988; 260: 2864–2871.
20. Klein BE, Klein R, Moss SE, Palta M, A cohort study of the relationship of diabetic retinopathy to blood pressure. *Arch Ophthalm* 1995; 113: 601–606.
21. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudates.
22. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk C, et al. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinations of inflammatory markers in type I diabetes; the EURODIAB prospective complications study. *Diabetes Care* 2003; 26; 2165–2173
23. Yuuki T, Kanda T. et al. Inflammatory cytokins in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *J Diabetes Complications* 2001; 15; 257–259.
24. Harnett ME, Stratton RD, Browne RW, Rosner BA, Lanham RJ, Armstrong D. Serum markers of oxidative stress and severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2000; 23: 234–240.
25. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pederson O, Elevated levels of plasma vonWillebrand factor and the risk of macro- and microvascular disease in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16; 2028–2033.
26. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294; 1651–1654.
27. Winocour PH, Durrington PN, Ishola M, Anderson DC, Cohen H, Influence of proteinuria on vascular disease, blood pressure, and lipoproteins in insulin-independent diabetes mellitus. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294; 1648–1651.
28. Jensen T, Deckert T, Diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy. Generalized vascular damage in insulin-dependent diabetic patients. *Horm Metab Res Suppl* 1992; 26: 68–70.
29. Lloyd CE, Klein R, Maser RE, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. The progression of retinopathy over 2 years: the Pittsburg Epidemiology of Diabetes complications (EDC) study. *J Diabetes Complications* 1995; 9: 140–148.
30. Lloyd CE, Orchard TJ. Diabetes complications: the renal-retinal link. An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1995; 18: 1034–1036.
31. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skott P, Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy, and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Brit Med J* 1988; 296: 156–160.
32. Tong PC, Lee KF, So WY, et al. White blood cell count in associated with macro- and microvascular complications in chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 216–222.
33. Looker HC, Fargot-Compagna A, Gunter EW, et al. Homocysteine as a risk factor for neph and retinopathy in Type 2 diabetes. *Diabetologia* ER 2003; 46:766–772.
34. Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T, Lewis JB, Battle D, Renal Pathology patterns in type 2 diabetes mellitus; relationship with retinopathy. The Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2547–2552.
35. Gilbert RE, Tsalamandris C, Allen TJ, Collville D, Jerums G. Early nephropathy predicts vision threatening retinal disease in patients with type I diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9; 85–89.
36. Lloyd CE, Orchard TJ, diabetes complications: renal-retinal link. An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1995; 18; 1034–1036.
37. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skott P, Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy, and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Brit Med J* 1988; 296; 156–160.
38. Tokuyama T, Ikeda T, Sato K, Effects of haemodialysis on diabetic macular leakage. *Br J Ophthalmol* 2000; 84; 1397–1400.
39. Lovestram-Adrian M, Adardh E, Adardh CD. The incidence of nephropathy in type 1 diabetes patients with proliferative retinopathy: a 10 year follow up study. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39: 11–17.
40. Klein R, Zinman B, Gardiner R, et al. The relationship of diabetic retinopathy of preclinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients; the Renin-Angiotensin system study. *Diabetes* 2005; 54: 527–533.
41. Richards NT, Greaves I, Lee SJ, Howie AJ, Adu D, Michael J. Increased prevalence of renal biopsy findings other than diabetic glomerulopathy in type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 397–399.
42. Chavers BM, Mauer SM, Ramsay RC, Steffers MW. Relationship between retinal and glomerular lesions in IDDM patients. *Diabetes* 1994; 43: 441–446.